Münster 1937 No 99 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster i. Westf.

Zur pharmakologischen Wirkung von Leberextrakten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.

vorgelegt von

Heinrich Mertens

aus

Steinheim i. Westf.

1935

Druck von C. Simonowski, Buchdruckerei, Steinheim i. Westf.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann
Dekan: Prof. Dr. K. W. Jötten

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555428_0148

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

Meinen Eltern und Verwandten gewidmet

Zur pharmakologischen Wirkung von Leberextrakten.

Bei allen Aufarbeitungen oder Extrakten von Organen sind zwei Gruppen von Wirkungen bezw. Stoffen zu unterscheiden. Die eine Gruppe ist für das betreffende Organ spezifisch, während die andere sich aus Substanzen zusammensetzt, die aus fast allen Geweben bei der Verarbeitung gewonnen wird. Während von der ersten Gruppe mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, daß sie im lebenden Organismus ihre ausgesprochene physiologische Bedeutung hat, gilt das für die zweite Gruppe nicht ohne Einschränkung. Hier kann die Art der Verarbeitung zu Abbaustoffen führen, deren Bildung im Körper teils nicht nachgewiesen oder nicht wahrscheinlich ist, teils vielleicht nur unter besonderen Bildungen eintritt. Die pharmakologische oder physiologische Wirksamkeit solcher aus körpereigenem Gewebe gebildeten Stoffe macht sie aber — unabhängig von ihrer etwaigen Bedeutung für physiologische oder pathologische Vorgänge — unter Umständen therapeutisch brauchbar. Aus der Leber werden bekanntlich eine Reihe von Präparaten hergestellt, die zur Behandlung der Anaemie verwandt werden. Sie haben alle außer der spezifischen Wirkung auf die Blutbildung noch eine Reihe von anderen pharmakologischen Wirkungen. Bisher ist es nicht gelungen, den antianaemischen Stoff zu isolieren, und ebenso wenig gibt es eine andere Auswertungsmethode für die Bestimmung der Wirkungsstärke als den Heilerfolg bei Kranken mit Anaemie. Mit der antianaemischen Wirksamkeit geht keine der anderen pharmakologischen Wirkungen parallel 1), 2), 3). Daraus geht hervor, daß bei der Verarbeitung der Leber auch unspezifische Abbauprodukte entstehen. Die Leber ist ferner das Ausgangsmaterial für die Herstellung des sog. Kreislaufharmonpräparates „Eutonon“ und eines angeblich ähnlich wirkenden Präparates „Reflexan“. Hier handelt es sich um die Gruppe der aus körpereigenem Material zu gewinnenden und vielleicht auch als chemische Regulatoren wirksamen Stoffe mit Kreislaufwirkung, die zur Behandlung von Gefäßkrämpfen und Hypertonien empfohlen werden und die neuerdings mehrfach chemisch identifiziert worden sind. Ihre pharmokologische Eigenart wurde früher durch ihre Benennung als „adrenalinähnlich“ oder „histaminähnlich“ gekennzeichnet. Es sind die gleichen Wirkungstypen, die bei der pharmakologischen Bearbeitung der Giftwirkungen des defibrinierten Blutes Freund 4) als „Frühgiftwirkung“ und „Spätgiftwirkung“ bezeichnet hat.

1) Zipf, K. und Dringenberg H.: Pharmakolog. Grundlagen der Lebertherapie. In A. Fränkel: Der Weg zur rationellen Therapie. S. 60, Leipzig. G. Thieme 1933.
2) Brügge, C.: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
3) Rathert, K.: ebenda 1934.
4) Freund, H.: Med. Kl. 1920, Nr. 17; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 266 u. 88, S. 39.

Die Wirkungen des defibrinierten Blutes sind in ihrer Art abhängig von der Zeit, die seit der Gerinnung verstrichen ist. Die anfangs zu beachtenden vergänglichen Wirkungen haben sich beim Blute zurückführen lassen auf die Entstehung von Adenylsäure aus dem Zellverfall und zwar wohl besonders aus den Blutplättchen. Die Vergänglichkeit der Adenylsäure beruht auf dem Vorhandensein eines abbauenden Ferments. Wird dieses Ferment durch schnelle Enteiweißung oder durch Kochen unwirksam gemacht, so bleiben die Frühwirkungen erhalten. Mittels dieser Methode ist es Zipf und Wagenfeld 5) gelungen, als die Träger der Kreislaufwirksamkeit frisch defibrinierten Blutes die Adenylsäure zu isolieren und zu identifizieren. Sie gehört in die Gruppe der histaminähnlich wirkenden Substanzen, von denen außerdem noch das Histamin und das Acetylcholin chemisch definiert sind. Ihrer Wirkungsweise nach gehören ferner hierher die von Euler und Gaddum 6) und von Felix 7) und Lange 8) beschriebenen Substanzen, die ihrer chemischen Natur nach nicht geklärt sind. Auch das Kallikrein von Kraut und Frey 9) ist hier zu nennen. Von dem Leberpräparat Eutonon steht fest, 10) daß seine Wirksamkeit nicht auf Adenylsäure oder Kallikrein zu beziehen ist. Neuere Untersuchungen 11) haben gezeigt, daß im Eutonon sich Tyramin nachweisen läßt, also ein Abbauprodukt des Tyrosins, das ebenso wie das Histamin bei der Verarbeitung vieler Organe — wohl in erster Linie wenn sie nicht ganz frisch sind — entsteht. Ferner konnte Heinsen 12) von der blutdrucksteigernden tyraminhaltigen Fraktion des Eutonon eine zweite blutdrucksenkende abtrennen, in der sich Cholin nachweisen ließ. Das im Eutonon nachgewiesene Tyramin und auch manche Wirkungen des Histamins haben Beziehungen zu den Spätgiftwirkungen, die Freund im defibrinierten Blut beschrieben hat. Es ergibt sich die Frage, ob Extrakte aus Leber sich ähnlich verhalten wie das defibrinierte Blut. Es würde also zunächst festzustellen sein, ob auch hierbei im frischen Extrakt nachweisbare Wirkungen vergänglicher Natur sind, und ob sich ihr Verschwinden in ähnlicher Weise verhindern läßt wie beim defibrinierten Blute. Ein anderer Weg ist dann die Anwendung verschiedenartiger Lösungsmittel bei der Extraktion, durch die es gelingt, die in Betracht kommenden wirksamen Substanzen abzugrenzen und einen ersten Schritt zur Beurteilung ihrer chemischen Natur zu tun.

---

5) Zipf, K. u. Wagenfeld, E.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1930, 150, S. 91; 1933, 157, S. 95.

6) Euler u. Gaddum: Journ. of physiol. 1931, 72, S. 74.

7) Felix: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1932, 164, S. 402 u. 1933, 169, S. 214.

8) Lange: ebenda 1932, 164, S. 414.

9) Kraut und Frey: ebenda 1928, Bd. 133, S. 1.

10) Joos: Klin. W. 1932, S. 1906; 1933, S. 777.

11) Grabe, Kreyer, Seelkopf: Klin. W. 1934, S. 1381.

12) Heinsen: ebenda 1934, S. 1597.

1. Versuchsreihe.

Zu den folgenden Versuchen wurden 16 Lebern — von 10 Kaninchen, 2 Hunden, 4 Katzen — möglichst schnell nach der Tötung der Tiere fein zerschnitten und mit physiologischer Kochsalzlösung (1 ccm auf 1 g Organgewicht) versetzt. Die Hälfte wurde sofort in siedende Kochsalzlösung gebracht. Nach dem Abfiltrieren wurden diese beiden Verarbeitungen — „Kochextrakt" und „Kaltextrakt" — am überlebenden Kaninchendarm, im Blutdruckversuch (Kaninchen oder Katze) und z. T. am Froschgefäßpräparat geprüft. Die Ergebnisse sind völlig einheitlich und können deshalb im Zusammenhang dargestellt werden.

Die Kochextrakte machten sämtlich Blutdrucksenkung und am Gefäßpräparat wirkten sie erweiternd. Die Darmbewegungen wurden in frischem Zustande gehemmt. Beim Stehen blieb die Wirkung der Kochextrakte auf den Blutdruck immer unverändert, am Darm entwickelte sich in 5 Versuchen ein Kurvenbild, wie es von Freund 1) und von Dittler 2) beim defibrinierten Blute beschrieben worden ist: nach einer anfänglichen Hemmung trat eine Erregung ein; am Gafäßpräparat ging die Erweiterungswirkung einmal verloren und zweimal schlug sie in leichte Verengerung um. Die Wirkungsweise der Kochextrakte entspricht also zunächst der Adenylsäurewirkung, die in der Mehrzahl der untersuchten Extrakte beim Stehen erhalten blieb, weil durch das Kochen das spezifische die Adenylsäure spaltende Ferment zerstört worden war. Die in einigen Versuchen eingetretene Veränderung weist aber darauf hin, daß auch aus Leberextrakten ähnlich wie beim defibrinierten Blute beim Stehen noch anders wirksame Substanzen gebildet werden können.

Dieses geht besonders deutlich aus der Untersuchung der Kaltextrakte hervor. Wir verfügen über 4 Kaltextrakte, die ganz frisch zur Untersuchung kamen. In ihnen war die Adenylsäurewirkung — wenn auch etwas weniger deutlich stark als in den entsprechenden Kochextrakten — nachweisbar. In 4 Extrakten war auch bei der ersten Untersuchung schon das Bild der reinen Adenylsäurewirkung etwas verwischt wie sich vor allem aus den Darmversuchen ergab, in denen eine anfängliche Hemmung mit nachfolgender Erregung zur Beobachtung kamen. Wurden die Kaltextrakte nach einer Stunde oder nach längerem Stehen — am deutlichsten nach 24 Std. — untersucht, so fand sich im Gegensatz zu den entsprechenden Kochextrakten keinerlei Adenylsäurewirkung mehr, sondern es war eine Wirkung vorhanden, die sich am Gefäßpräparat in einer Verengerung, am Blutdruck durch höchstens ganz geringe Senkung äußerte — meist blieb der Blutdruck unverändert — während am Darm nach 1—3 Std. die oben geschilderte Mischwirkung von Hemmung und nachfolgender Erregung und nach 24 Std. reine Erregung auftrat. Dieses sind aber die Kennzeichen der Spätgiftwirkung des defibrinierten Blutes nach Freund.

---

1) Freund, H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, 86, S. 266.
2) Dittler: Z. f. Biol. 1918, 86, S. 233; Pflügers Arch. 1914, 157, S. 453.

Die erste Versuchsreihe hat also eindeutig bewiesen, daß auch in Leberextrakten zunächst eine fermentativ zerstörbare Frühgiftwirkung, die auf Adenylsäure zu beziehen ist, auftritt und daß sich daraus dann eine Spätgiftwirkung entwickelt, deren chemische Träger noch nicht bekannt sind. Sie kann vielleicht mit der Entstehung von Histamin und Tyramin im Zusammenhang stehen.

Ein besonderes Wirkungsbild zeigten Preßsäfte aus Lebern von Schlachthoftieren, die also nicht ganz frisch nach dem Tode bearbeitet werden konnten. Sie boten mit Erregung des isolierten Darmes, Blutdrucksenkung und Gefäßverengerung das Bild der Histaminwirkung.

2. Versuchsreihe.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde folgendermaßen vorgegangen: die Organe wurden mit der fünffachen Menge 96%igen Aethylalkohols 24 Std. stehen gelassen, zwischendurch 2 Stunden geschüttelt. Dann wurde filtriert, der Alkohol abdestilliert und der Rückstand in Kochsalzlösung aufgenommen (Gesamtextrakt). Ein weiterer Teil des Rückstandes wurde ausgeäthert und dann sowohl der Aetherrückstand wie der ätherlösliche Teil nach Abdunstung des Aethers in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen.

Dabei zeigt sich: am Blutdruck der Katze und des Kaninchens macht der Gesamtextrakt eine Blutdrucksenkung. Die Senkung tritt bei der Katze wesentlich ausgesprochener ein als beim Kaninchen. Derselbe Extrakt bewirkte am Kaninchendarm eine Herabsetzung des Tonus und der Peristaltik mit nachfolgender geringer Erregung. Der ätherlösliche Teil bewirkte bei der Katze eine deutliche Blutdrucksenkung, beim Kaninchen war er wirkungslos. Am Darm trat eine reine und starke Erregung auf. Der ätherunlösliche Anteil des Gesamtextraktes machte bei der Katze eine starke Blutdrucksenkung mit nachfolgender geringer Steigerung und am Darm eine starke Erregung von Tonus und Peristaltik. Es ergibt sich also der eigenartige Befund, daß am Darm die Trennung von ätherlöslichem Anteil in beiden Fraktionen stark erregende Wirkung hatte, während der Gesamtextrakt eine leichte Hemmung mit geringfügiger Erregung zeigte. Am Blutdruck ist die Senkung durch Gesamtextrakt bei der Katze stärker ausgeprägt als in der ätherlöslichen Fraktion, die am Kaninchen völlig wirkungslos war. Die angewandte Form der Verarbeitung ergab also keine klare Möglichkeit der Fraktionierung, soweit eine solche auf bekannten pharmakologischen Wirkungsbildern beruhen kann. Die weiteren Versuche wurden deshalb in folgender Weise vorgenommen:

Die Leber wurde mit der fünffachen Menge Aethylalkohol 24 Std. stehen gelassen, dann filtriert und der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Aether behandelt. Der im Aether unlösliche Teil wurde mit Wasser aufgenommen, zur Trockene eingedampft und der Trockenrückstand mit absolutem Alkohol extrahiert. Die „alkoholischen" Extrakte wurden nach Abdunstung

des Alkohols in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen. Der ätherlösliche Anteil wurde nach Abdampfen des Aethers mit Aceton behandelt. Nach Abdampfen des Acetons kamen diese „Acetonextrakte“ in Kochsalzlösung zum Versuch. Der acetonunlösliche Teil der ätherlöslichen Fraktion (Aetherextrakt) wurde gleichfalls mit Kochsalzlösung aufgenommen. — Der Alkoholextrakt nach Entfernung der ätherlöslichen Stoffe machte am Blutdruck eine geringe Senkung und gelegentlich sogar leichte Steigerungen, während in den Aetherextrakt der Hauptanteil der blutdrucksenkenden Substanzen übergegangen ist. Am Darm machte sowohl der Alkoholextrakt wie der Aetherextrakt starke Erregung. Nach Atropinisierung des Darmpräparates wirkte nur noch der Aetherextrakt unverändert stark.

Da auch hierbei eine befriedigende Trennung der verschiedenen Fraktionen nicht durchgeführt werden konnte, wurde nach dem Vorschlage von Euler und Gaddum in einem nächsten Versuch die erste Extraktion mit Alkohol vorgenommen, dem auf 1 Liter je 10 ccm n/Schwefelsäure zugesetzt war. Die Organe wurden mit der fünffachen Menge des sauren Alkohols 24 Std. stehen gelassen, dann filtriert und der Alkohol abdestilliert. Dadurch werden die freien Basen in ihre schwefelsauren Salze überführt, die in Aether unlöslich sind. Nach Abdampfen des Alkohols wurde der Rückstand zunächst mit Aether behandelt und der ätherunlösliche Teil mit Wasser aufgenommen, neutralisiert und zur Trockene eingedampft. Dann mit Alkohol aufgenommen, der Alkohol abgedunstet und der Rückstand mit Kochsalzlösung aufgenommen und zur Untersuchung gebracht. Die weitere Behandlung des ätherlöslichen Teils mit Aceton entsprach der obigen Methode. Diese Versuchsreihe hatte folgendes Ergebnis: Der Alkoholextrakt machte am Kaninchen Blutdrucksenkung. Der Aceton- und Aetherextrakt machte eine ganz geringe Erregung der Peristaltik. Es sind also hier die am Blutdruck und am Darm wirksamen Stoffe in der nicht ätherlöslichen Fraktion des sauren Alkoholextraktes enthalten.

Die Versuche mit fraktionierter Extraktion haben also ergeben, daß nur bei der Behandlung mit saurem Alkohol eine klare Trennung möglich ist. Dabei werden die wirksamen Substanzen in Aether unlöslich. Sowohl der acetonlösliche wie auch der acetonunlösliche Anteil der Aetherfraktion sind am Darm und am Blutdruck annährend wirkungslos. Die volle Wirkung bleibt in dem Rückstand des sauren Alkoholextraktes nach Ausätherung und geht nach Neutralisierung in Alkohol über. Es kann sich also dabei nur um basische Substanzen handeln, also um Amine oder Cholin. Da die darmerregende Wirkung auch am atropinisierten Darm nur zu einem geringen Anteil vermindert wird, tritt das Cholin jedenfalls weitgehend zurück.

Zusammenfassung.

1. In wässrige Extrakte aus frischen Lebern geht Adenylsäure über, die durch Zerstörung des abbauenden Ferments erhalten bleiben kann. Ist das Ferment noch wirksam (Kaltextrakt), so verschwindet die Adenylsäurewirkung rasch und wird durch das Entstehen von wirksamen Stoffen abgelöst, die das Bild der „Spätgiftwirkung" bietet.

2. Bei der Behandlung mit schwefelsaurem Alkohol werden die Wirkstoffe ätherunlöslich. Sie zeigen ein Bild, das mit der Wirkung von Histamin oder Tyramin verwandt ist. Sicher sind sie basischer Natur und das Acetylcholin macht nur einen kleinen Anteil von ihnen aus. Eine genauere chemische oder pharmakologische Identifizierung wurde nicht versucht.

Lebenslauf.

Am 4. Februar 1911 wurde ich als Sohn des Konrektors Wilh. Mertens und seiner Frau Maria in Steinheim in Westfalen geboren. Besuchte 4 Jahre die Volksschule und 5 Jahre die Rektoratschule meiner Heimatstadt, um nach weiteren 4 Jahren, die ich an dem Gymnasium Dionysianum in Rheine in Westfalen verbrachte, dort die Reifeprüfung abzulegen. Das Studium der Medizin begann ich in München und bestand die ärztliche Vorprüfung in Münster. Die klinischen Semester führten mich nach Frankfurt a/Main, Berlin und zuletzt wieder nach Münster, wo ich Mitte Dezember 1935 die ärztliche Staatsprüfung bestand.